doi 10.3969/j.issn.1674-4500.2017.02.25

综述

关于人工耳蜗植入治疗遗传性耳聋的研究进展

李 瑜，纳玉萍，郭 敏
昆明医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科，云南 昆明 650032

摘要：耳聋的致病因素复杂，50%以上由遗传因素所致。遗传性耳聋80%为常染色体隐性遗传模式，其中70%~80%为非综合征性耳聋，15%~24%为常染色体显性遗传模式，其余1%~2%为连锁遗传模式。母系遗传性聋发病多与氨基糖苷类抗生素诱发有关，不当用药会造成敏感个体的重度感音性聋。目前发现大约120个耳聋致病基因，包括数个耳聋重点致病基因：GJB2、SLC26A4及线粒体DNA A1555G突变等。人工耳蜗是一种生物医学工程装置，可以帮助听力障碍人士恢复听力和言语交流能力的。近年来随着科技的不断发展和完善，人工耳蜗植入技术已日趋成熟，其临床应用在我国也得到了逐步开展，并取得了较为显著的疗效。然而，人工耳蜗植入并非适合所有耳聋患者，其适应症还在进一步的总结和探索当中，明确患者的耳聋病因是衡量手术指针的首要因素。本文就应用人工耳蜗植入治疗遗传性耳聋的现状及其未来发展趋势作简要介绍。
关键词：人工耳蜗植入；遗传性耳聋；基因突变；GJB2 SLC26A4；线粒体DNA

耳聋致病因素复杂，包括先天性和后天性因素：先天性因素占50%[1-2]，其中80%呈常染色体隐性遗传，15%~24%为常染色体显性遗传模式，其余1%~2%为连锁遗传模式。在后天因素中，化脓性中耳炎是传导性耳聋中最主要的致聋疾病。近年来，分泌性中耳炎成为儿童听力减退的主要原因。人工耳蜗是目前已知的帮助重度及极重度耳聋患者重新恢复听力的最有效手段。但对于绝大多数耳聋患者来说，恢复听力可能仅是耳蜗植入的目的之一，而言语康复及康复程度才是患者及家属更为关注的预后指标。因此在实际工作及科研中如何评价耳蜗植入后言语康复的效果及程度是众多相关领域的学者们所关心的问题。对于言语康复不仅涉及言语识别更重要的是言语产生，由于评估言语产生所涉及的内容多样，混杂因素繁多且个体差异明显，目前仍主要沿用对言语可懂度的评价来间接反应言语产生的情况。人工耳蜗植入（CI）已成为重度或极重度感音性聋的有效治疗和康复方法，越来越多的患者接受了人工耳蜗植入，全世界人工耳蜗植入手术例数已逾10万，目前我国开展人耳蜗植入超过5000例，取得较好疗效[3]。但是少部分患者行CI后听力并未得到改善，这预示着人工耳蜗植入术后效果与致聋因素有密切关系。因此，如何精准预判术后疗效成为了CI目前所急需解决的问题之一，这一点对于遗传性耳聋显得尤为重要。

1 耳聋遗传学背景

2006年第二次全国残疾人抽样调查统计，我国有听力残疾患者38370万人，占残疾人总数的38.75%。除感染、肿瘤、耳毒性药物、重金属中毒等环境因素外，约50%~60%的听力障碍是由遗传因素所造成的。其中遗传性非综合征型聋（NSHI）占到了遗传性聋的70%以上。已定位与相关的基因位点约130个，其中75%~85%为常染色体隐性遗传（DFNB），12%~13%为常染色体显性遗传（DFNA），2%~3%为染色体连锁遗传（DFN）[1]。线粒体基因也参与了耳聋的发生[2]。约1%的人类基因参与编码听力形成相关蛋白，因此均有突变为致聋基因的可能。目前研究较多的相关基因见表1~3，虽然目前已经发现130多个致聋基因，但是仅有少数基因可进行常规的检测。在欧美国家遗传性耳聋人群中，发现了数个耳聋重点致病基因。

1.1 GJB2基因突变

GJB2基因突变与遗传性非综合征型耳聋密切相关[4]，约占常染色体隐性遗传非综合征性聋的50%[5]，包括常染色体显性遗传性耳聋DFNA3(OMIM601544)和常染色体隐性遗传性耳聋DFNB1(OMIM220290)[6]。该基因定位于13q11-12，DNA全长4804 bp，基因编码区为678 bp[7]。因其是第一个被发现的导致常染色体隐性遗传性耳聋的位点位于GJB2基因上，故该基因被命名为DFNB1。中国人GJB2基因最常见突变是35delC[8]。GJB2基因表达蛋白称为Connexin26（缝隙连接蛋白26），是Connexin家族成员。Connexin膜蛋白约有20余名家族成员[9]，相对分子质量约26~56000不等，由6个半管状的Connexin亚单位组成，两个相邻细胞的Connexin嵌合成一个完整的管形通道，孔径可达1200 Da，允许相对分子质量1000~1200 Da以下的物质通过。根据其结构基因的不同可将Connexin分为κ、β、γ与ε4大类，Connexin26则属β-2型缝隙连接蛋白[10]。人类中它存在于耳蜗神经感觉上皮和耳蜗

收稿日期：2016-10-25
作者简介：李 瑜，硕士研究生，E-mail: 781063963@qq.com
通信作者：纳玉萍，教授，主任医师，E-mail: nayuping897@126.com

表1 常染色体隐性遗传的非综合征型聋相关基因

基因名称	编码蛋白质功能	染色体定位
GBJ2(Cx26)	跨膜间隙连接蛋，维持离子内环境稳定	13q11-q12
MYO15	细胞骨架蛋，参静纤毛构成	17q11.2
MYO7A	细胞骨架蛋，参与纤毛构成及运动	11q13.5
PDS(SLC26A4)	跨膜蛋白，参与内淋巴液平衡	7q31
OTOF	细胞外基质成分参与毛细胞和I型前庭感觉细胞构成	2q22-q23
TECTA	细胞外基质成分，Corti器的适配结构	11q22-q24

表2 常染色体显性遗传的非综合征型聋相关基因

基因名称	编码蛋白质功能	染色体定位
hDIAPH1	细胞骨架蛋白，促进毛细胞收缩结构成熟	5q31
GJB3	跨膜间隙连接蛋，影响结合子间相互作用	1q34
KCNQ4	钾通道蛋白超家族，形成跨膜钾通道	1q34
GJB6	跨膜间隙连接蛋白，维持离子内环境稳态	13q12
GJB2	跨膜间隙连接蛋白，维持离子内环境稳态	13q12
DFNA5	尚不明确，可能与DNA复制终止有关	7q15
TECTA	细胞外基质成分，Corti器的适配结构	11q22-q24
MYO7A	细胞骨架蛋白，参与纤毛构成及运动	11q2.3-q21
COL11A2	细胞外质成分，参与构成II型胶原蛋白α亚单位	6q21
COCH	细胞外基质成分，参与听力及前庭功能	14q12-13
POU4F3	转录因子，调节功能蛋白转录	35q31

表3 X染色体连锁遗传相关基因

基因名称	编码蛋白质功能	染色体定位
DDP	参与神经髓鞘蛋白的形成	Xq22
POU4F3	转录因子，调节功能蛋白转录	Xq21.1

传导纤维，含226个氨基酸并被分为五个区，即NT区、跨膜区(M1、M2、M3、M4)、细胞外区(E1、E2)、胞浆内连接区(CL)和CT区。N端与跨膜区TM1的细胞内侧段构成电压感受器的电荷复合体，细胞外区E1、E2决定Cx26与其他CX蛋白的相容性，胞内连接区CL和CT区与间隙连接通道PH门控有关[11]。GJB2基因编码的Connexin26与相邻细胞的缝隙连接蛋白组成一个完整的缝隙连接通道。对于耳蜗中内、外淋巴、Corti器淋巴中钠钾离子浓度的平衡以及毛细胞功能的正常运作有着重要作用，是完成细胞间通讯的结构基础[10]。GJB2基因突变包括移码突变、缺失、插入等，可产生有功能缺陷或无功能的Connexin蛋白，在其蛋白翻译及通道蛋白聚集水平产生影响。D'andrea等[12]应用免疫荧光的方法(利用lucifer yellow)，在研究Connexin 26基因突变所产生的Connexin蛋白功能影响的过程中，发现部分突变可导致缝隙连接蛋白功能及Hela细胞内支持细胞间连接功能的减退，影响细胞间的正常物质转运，从而阻碍了声信号向神经信号的转化，导致感音神经性聋[12]。

1.2 SLC26A4(PDS)基因突变

基因定位于常染色体7q31区域，含21个外显子，编码由780个氨基酸残基组成多次跨膜蛋白Pendrin[13]。c. 919-2A>G剪切位点突变是中国EVA患者中最常见的突变方式。大前庭水管是常见的先天性内耳畸形之一，导致的耳聋属常染色体隐性遗传非综合征性耳聋，与SLC26A4基因突变有密切关系[14-16]。SLC26A4突变引起的耳聋为先天性耳聋的1%~8%[17]。SLC26A4基因定位于7q31，非综合征性耳聋DFNB4和引起Pendred综合症的PDS基因在同一区域[18]。但DFNB4耳聋有颞骨畸形并不伴有甲状腺异常。SLC26A4基因含21个外显子，开放阅读框架2343 bp，除外显子20外，其它外显子均分布有突变位点。突变包括错义突变、无义突变、剪接位点、移码突变以及大片段的碱基缺失，其中大部分突变是错义突变，导致蛋白截短。致聋机制可能是前庭水管异常扩大扰乱了内淋巴循环平衡，内林巴囊的高渗液反流入耳蜗导致听神经纤维上皮损伤，从而产生神经性聋，同时扩大的前庭水管还存在内淋巴囊重吸收功能障碍，导致电解质平衡破坏，内淋巴代谢物聚集也会扰乱耳蜗毛细胞功能[19]。

1.3 线粒体DNA

1993年Prezant等[20]发现氨基糖苷类药物引起的非综合征型耳聋的分子病理基础为线粒体DNA 12SrRNA A1555G点突变，随后与线粒体有关的致病突变不断被发。现在与人类疾病有关的线粒体DNA突变已达270多种，与耳聋有关的线粒体DNA突变约有18种[27]。儿童语前聋<1%是由线粒体突变导致，已发现线粒体DNA(mtDNA)突变：961delT/insC(n)、T1095C、C1494T、A1555G、A827G、T1005C、A1116G、G7444A与耳毒性药物相关性聋有关[21-25]。据报道，12SrRNAm.A1555G突变在新生儿中的发生率为5%~12%[25-27]。其中，mtDNA 12S rRNA.A1555G突变已被证实与氨基糖苷类抗生素导致NSHI有关；C1494T、A1555G突变与耳毒性药物致聋有关。mtDNA

961delT/insC(n)突变与药物性耳聋是否有关还未明确。线粒体12SrRNA突变是造成母系遗传性耳聋的重要原因，A1555G和C1494T的突变与氨基糖苷类药物致聋及NSHI密切相关[28-29]。mtDNA突变致聋与感音神经性聋关系密切，线粒体12SrRNAm.A1555G阳性新生儿出生时可表现为听力正常，若以后使用氨基糖苷类抗生素，可能会出现"一针致聋"的情况。所以，只有通过基因筛查才能做到早发现和早预防。

1.4 GJB3基因突变

GJB3基因突变较少见，GJB3突变可引起常染色体显性及隐性遗传性耳聋、角化性红皮病和外周性神经性病变。该基因定位于1p33235。Xia[30]在1998年首先成功克隆了该基因，并发现两种致聋的GJB3突变基因。一种是编码区的第547碱基由G突变为A，致使连接蛋白Cx31的第183号氨基酸由谷氨酸变为赖氨酸；另一种是538位的C突变成T，从而导致肽链终止于180位。Cx31与NSHI相关，但目前未发现Cx26基因与Cx31基因有交叉协同作用。

2 人工耳蜗植入现状

人工耳蜗植入已成为重度或极重度感音性聋的有效治疗和康复方法，越来越多的患者接受了人工耳蜗植入，全世界人工耳蜗植入手术例数已逾10万。目前我国开展人耳蜗植入约4000例，取得较好疗效。多数的语后聋的CI者可以较自如地使用电话，许多年龄较小行CI的语前性聋儿可适应正常幼儿园、学校学习和日常生活。人工耳蜗植入相对比较安全，并发症发生率较低。国外文献已有线粒体DNA A1555G突变、GJB2基因突变以及PDS基因突变行人工耳蜗植入的报道。GJB2相关性耳聋患儿的神经末端正常，因此此类患儿适合行人工耳蜗植入手术，并且预后满意[31-32]。Cullen等[33-34]认为GJB2相关性及非相关性耳聋患儿在行人工耳蜗植入术及听力康复后，对言语的再认知能力相等。Sinnathuray等[32]认为GJB2相关性耳聋者的螺旋神经节细胞的数量正常，而GJB2非相关性耳聋者的数量却减少，因此人工耳蜗植入后，GJB2相关性耳聋患儿的言语理解能力强于GJB2非相关性聋儿[35]。研究表明PDS(SLC26A4)基因突变患者人工耳蜗植入效果良好[36-37]。有关线粒体DNA A1555G突变患者行人工耳蜗植入的报道，均认为术后效果较好[38-39]，但相关文献较少。国内有较多大前庭水管综合症行人工耳蜗植入的报道，表明了此类患者行CI后效果满意[40-43]。但关于大前庭水管综合症的研究还不够系统、全面。目前国内未见线粒体DNA A1555G突变、GJB2基因突变行人工耳蜗植入术后疗效的系统报道。我国对CI患者的病因研究尚不够全面和系统，需要进一步深入探究。资料提示新生儿耳聋中一半以上与遗传因素有关，因此耳聋重在病因预防，耳聋致病基因筛查和遗传学咨询相结合是预防的重要途径和方法，达到有效预防遗传性耳聋的目的。

3 CI术前医学评估

在我国，接受CI的患者以患先天性耳聋的儿童为主，CI是目前帮助重度、极重度耳聋患儿重建听力、回归有声世界的最佳选择。已知的CI术后效果的影响因素主要有植入年龄、社会经济因素、教育方式、耳聋病因等[44-46]。随着耳聋基因检测技术的不断进步，明确遗传性耳聋的发病原因不再困难。但人工耳蜗植入术后疗效个体间存在较大差异，即使相同致聋因素、相同残余听力水平和接受手术时间等因素均相同的患者，效果也会不同。另外，并不是所有的重度或极重度感音性聋患者均适合于行CI，人工耳蜗植入有一定的禁忌证，包括内耳严重畸形病例，例如Micheal畸形、无耳蜗畸形和听神经缺如等。因此，在整个人工耳蜗植入活动过程中，术前患者的综合评估是至关重要和必不可少的环节，其主要目的是从医学、听力学等多方面综合评价和决定患者是否适合实施人工耳锅植入手术，并且有助于确定适合患者的手术方案，保证术后听力康复效果。

3.1 病史采集

全面的临床资料包括：(1)患者的基本信息：姓名、年龄、出生年月、居住地址、联系电话以及家系成员的组成、文化程度、从事的职业；(2)详细的耳聋病史：重点是耳聋的病因和发病的过程。包括用药史(具有耳毒性的抗生素等药物)、既往史(中耳炎、外伤、药物中毒性聋和梅尼埃病等致聋因素)、家族史(三代内的遗传病史，特别是与听力损失相关的病史，助听器配戴史等)。

3.2 体格检查

主要包括耳廓和外耳道发育情况，鼓膜形态和标志，咽鼓管功能。全身检查：全身检查以排除综合征性耳聋。根据是否伴有其它器官的异常分为：非综合征型耳聋和综合征型耳聋。重点检查头颈部的异常或先天性畸形，以及身体发育状况，营养状况，精神和智力发育状态，有无合并全身性疾病。综合征型耳聋常见的体征有：鲍裂囊肿或瘘管，耳前瘘管，宽眼距，异色虹膜，深度近视，色素性视网膜病变，唇腭裂，颅面畸形，甲状腺肿等。

3.3 影像学评估

术前影像学评估也是术前检查的一项重要内容，对耳锅发育和结构进行颞骨的高分辨率计算机辅助断层成像或磁共振成像，利用多种图像后处理技术(MPR、MIP、VR)，进行内耳结构的三维重建[47]。

结合重建图像，在颞骨轴位CT外半规管层面上，应用电子测量工具对前庭导水管扩大患者外半规管中央骨岛进行测量，对大前庭导水管合并的半规管畸形进行定量分析，了解耳锅结构发育的完整性以及有无畸形，明确听神经和面神经位置及走行特点，以及中枢神经情况，以排除不宜手术的重度畸形患者，为选择合适手术方案提供依据。

3.4 听力学评估

人工耳蜗植入术前听力学评估主要目的是：确定听力损失的程度和类型，包括主观听阈测定和客观听阈测定。主观听阈测定适于成人及6岁以上儿童采用纯音测听；6岁以下儿童采用小儿行为测听法，包括行为观察测听法、视觉强化测听法和游戏测听法。客观听阈测定：包括声阻抗、镫骨肌反射、脑干诱发电位、畸变耳声发射、多频稳态等。患者全部接受听力检查：纯音测听显示为极重度(>90 dB)感音神经性聋；小于3岁的患儿接受听性脑干反应和耳锅电图检查(ECochG)；听性脑干反应阈值>95 dB。40 HzAERP可了解中低频听力，补充了主要检测高频听力的不足，如果有残余听力，更有助于说明蜗后神经通路基本正常。

3.5 助听器效能评估

人工耳锅植入术前助听器效能评估的目的是，评价配戴最佳助听器患者听觉能力的状况。应包括评估病人对声音觉察能力的技巧和最佳助听器下言语感知的技巧。

3.6 言语及语言能力评估

对于耳聋儿童，术前言语能力评估有助于制定早期听觉言语训练目标和训练方案，帮助患儿家长建立恰当的期望。

3.7 心理、家庭和社会问题评估

心理学评估主要评价儿童认知能力，去除那些阻碍听觉发育的非听力因素，比如学习障碍、天赋、注意力、性格、社会交往能力、视觉与运动整合能力等。

3.8 致聋分子病因评估

收集耳聋患者的样本，绘制家系图，建立人工耳蜗植入患者遗传资源库。采用基因芯片法和测序法对患者及直系亲属进行常见致聋基因的突变检测和多态性筛查，主要包括GJB2、SLC26A4和12srRNA 1555G、C1494T位点的突变检测。分析他们可能的致病因素，对人工耳蜗植入效果进行预估分析，也为其提供后代发病的风险估计和遗传指导。

4 遗传性耳聋康复与预防的模式

对于每一个生育耳聋患儿的家庭而言，都面临着两个问题：(1)耳聋患儿采取何种治疗手段可获得理想的康复效果；(2)如果再次生育，通过何种方法可有效避免再次生育聋儿。佩戴助听器与CI是治疗感音神经性耳聋的有效手段，由于助听器听力补偿能力有限，因此CI是目前帮助重度、极重度感音神经性耳聋患儿重建听力、回归有声世界的最佳选择。随着耳聋基因诊断在临床逐步应用开展，越来越多的遗传性耳聋家庭被发现且分子病因被明确，耳聋基因突变为CI术后效果的影响因素之一开始备受重视。对于第二个问题，目前累计在我国有约30万对生有至少1个聋儿的育龄夫妇面临再次生育的选择[48]。预防耳后代出生需要明确耳聋病因及再发风险，而耳聋产前诊断是最有效的干预手段。耳聋产前诊断，即利用耳聋基因诊断技术，明确父母所携带的致聋基因以及后代患病风险，在胎儿出生之前，根据不同妊娠期实施相应胎儿组织取材，应用耳聋基因诊断技术，了解胎儿耳聋基因的情况，从而做出是否为遗传性耳聋的诊断。由此可见，对于分子病因明确的遗传性耳聋家庭，先证者接受人工耳蜗植入获得最佳听力语言康复效果，再生育时通过耳聋基因诊断结合产前诊断预防聋儿出生，是最理想的耳聋康复与预防模式[49]。这一模式的核心是耳聋基因诊断技术，一方面预测人工耳蜗植入术后效果，为听力师、耳外科医生及患儿家长提供参考依据；一方面可检测出近40%的遗传性耳聋家庭，结合产前诊断可实现遗传性耳聋的预防与阻断。

5 小结与展望

耳聋是一种最常见的人类感觉系统缺陷，因其病因复杂、发生率高和治疗困难等原因而长久地困扰着广大患者及其周围人群，极大地影响着相互交流和生活质量。耳聋基因诊断为当今耳科学理论与实践带来了革命性进步，但目前由于技术上的难点和高昂的成本，临床分子诊断仅限于GJB2、SLC26A4、线粒体等少数常见基因，其余已知的耳聋基因检出率低，无法纳入临床常规。中国耳聋人群中13%~26.7%由GJB2突变导致[50]，这一数据提示还有更多的与耳聋有关的基因没被发现。235 delC是GJB2最常见的突变，等位基因频率20.3%，235 delC耳聋多发和单发家庭中分别占病理性等位基因的80%、67%[51]。线粒体12S rRNA上961位点的突变、T1095C、A1555G是中国耳聋人群的热点突变。总之，对这些突变的检测是耳聋基因诊断的第一步，准确的遗传咨询和未来基因治疗的实施和评估有赖于完善的耳聋病因学研究。

随着分子生物学技术的不断发展和完善，越来越多的线粒体性耳聋病得到了初步分子机制阐述，

分子机制的阐明将有助于认识发病机制的病理过程，为遗传性聋病的预防、诊断和治疗提供更多理论依据。在现有基础上逐步开展人工耳蜗植入治疗遗传性耳聋的相关研究，探索CI的适用范围及人群，这将是CI的发展方向和研究重点。人工耳蜗在未来临床治疗聋病有着非常大的应用前景，通过这种生物"仿生"装置，将耳聋患者带入有声世界。通过系统的人工耳蜗植入疗效评估和比较，探讨不同遗传性聋的耳蜗植入疗效，为CI术前通过聋病基因诊断来预测耳蜗植入效果奠定基础，同时为改进人工耳蜗装置和探索新的耳聋治疗方法提供理论依据。

参考文献:

[1] Kalatzis V, Petit C. The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss[J]. Hum Mol Genet, 1998, 7(10): 1589-97.

[2] Morton CC. Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(10): 1229-40.

[3] 刘 军. 人工耳蜗植入患者耳聋分子发病机制及疗效研究[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2007.

[4] Scott DA, Kraft ML, Stone EM, et al. Connexin mutations and hearing loss[J]. Nature, 1998, 391(6662): 32-6.

[5] Denoyelle F, Weil D, Maw MA, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene[J]. Hum Mol Genet, 1997, 6(12): 2173-7.

[6] Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness[J]. Nature, 1997, 387(6628): 80-3.

[7] 肖晓光, 严 勇, 徐 丽, 等. Connexin26基因与常染色体隐性非综合征性耳聋[J]. 国外医学: 遗传学分册, 2003, 26(2): 110-2.

[8] 于 飞, 韩东一, 戴 朴, 等. 1190例非综合征性耳聋患者GJB2基因突变序列分析[J]. 中华医学杂志, 2007, 318(40): 2814-9.

[9] Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beta connexins[J]. Hum Mutat, 2000, 16(3): 190-202.

[10] Richard G, Smith LE, Bailey RA, et al. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratodermia variabilis[J]. Nat Genet, 1998, 20(4): 366-9.

[11] Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling[J]. Europ J Biochem, 1996, 238(1): 1-27.

[12] D'andrea P. Hearing loss: frequency and functional studies of the most common connexin 26 alleles[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 296(3): 685-91.

[13] Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al. Baxevanis AD et al: pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene(PDS)[J]. Nature genetics, 1997, 17(4): 411-22.

[14] Campbell C, Cucci RA, Prasad S, et al. Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations[J]. Hum Mutat, 2001, 17(5): 403-11.

[15] Usami S, Abe S, Weston MD, et al. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations[J]. Hum Genet, 1999, 104(2): 188-92.

[16] Varghese CM, Scampion P, Das VK, et al. Enlarged vestibular aqueduct in two male siblings[J]. Dev Med Child Neurol, 2002, 44(10): 706-11.

[17] Smith RJ. Clinical application of genetic testing for deafness[J]. Am J Med Genet A, 2004, 130A(1): 8-12.

[18] Abe S, Usami S, Hoover DM, et al. Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the Pendred gene[J]. Am J Med Genet, 1999, 82(4): 322-8.

[19] 王锦玲. 大前庭水管综合征与波动性听力损失[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2003, 11(2): 81-4.

[20] Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness[J]. Nat Genet, 1993, 4(3): 289-94.

[21] Dai P, Liu X, Han D, et al. Extremely low penetrance of deafness associated with the mitochondrial 12S rRNA mutation in 16 Chinese families: implication for early detection and prevention of deafness[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 340(1): 194-9.

[22] Li Z, Li R, Chen J, et al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss[J]. Hum Genet, 2005, 117(1): 9-15.

[23] Wang Q, Li QZ, Han D, et al. Clinical and molecular analysis of a four-generation Chinese family with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss associated with the mitochondrial 12S rRNA C1494T mutation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 340(2): 583-8.

[24] Yuan H, Qian Y, Xu Y, et al. Cosegregation of the G7444A mutation in the mitochondrial COI/tRNA(Ser(UCN)) genes with the 12S rRNA A1555G mutation in a Chinese family with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss[J]. Am J Med Genet A, 2005, 138A(2): 133-40.

[25] Zhu Y, Qian Y, Tang X, et al. Aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss is associated with the G7444A mutation in the mitochondrial COI/tRNASer(UCN) genes in two Chinese families[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 342(3): 843-50.

[26] 管敏鑫, 赵立东. 与氨基糖甙类抗生素耳毒性相关的线粒体12S rRNA突变的流行病学特征[J]. 中华耳科学杂志, 2006, 4(2): 98-105.

[27] 郭玉芬, 徐百成, 韩东一, 等. 中国西北地区线粒体DNA12SrRNAA1555G和GJB2基因突变[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2006, 13(10): 666-9.

[28] Nance WE, Kearsey MJ. Relevance of connexin deafness (DFNB1) to human evolution[J]. Am J Hum Genet, 2004, 74(6): 1081-7.

[29] 鲁雅洁, 程洪波, 邢光前, 等. 非综合征型耳聋GJB2基因和mtDNA 12SrRNA A1555G位点的突变分析[J]. 南京医科大学学报: 自然

科学版, 2008, 11(07): 855-60.

[30] Xia JH, Liu CY, Tang BS, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment[J]. Nat Genet, 1998, 20(4): 370-3.

[31] Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness[J]. N Engl J Med, 1998, 339(21): 1500-5.

[32] Sinnathuray AR, Toner JG, Clarke LJ, et al. Connexin 26 (GJB2) gene-related deafness and speech intelligibility after cochlear implantation[J]. Otol Neurotol, 2004, 25(6): 935-42.

[33] Cullen RD, Buchman CA, Brown CJ, et al. Cochlear implantation for children with GJB2-related deafness[J]. Laryngoscope, 2004, 114(8): 1415-9.

[34] Taitelbaum-Swead R, Brownstein Z, Muchnik C, et al. Connexin-associated deafness and speech perception outcome of cochlear implantation[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132(5): 495-500.

[35] Kawasaki A, Fukushima K, Kataoka Y, et al. Using assessment of higher brain functions of children with GJB2-associated deafness and cochlear implants as a procedure to evaluate language development[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2006, 70(8): 1343-9.

[36] Fahy CP, Carney AS, Nikolopoulos TP, et al. Cochlear implantation in children with large vestibular aqueduct syndrome and a review of the syndrome[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2001, 59(3): 207-15.

[37] Miyamoto RT, Bichey BG, Wynne MK, et al. Cochlear implantation with large vestibular aqueduct syndrome[J]. Laryngoscope, 2002, 112(7 Pt 1): 1178-82.

[38] Sinnathuray AR, Raut V, Awa A, et al. A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss[J]. Otol Neurotol, 2003, 24(3): 418-26.

[39] Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, et al. Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation[J]. Am J Otol, 1998, 19(6): 754-7.

[40] 曹永茂, 华清泉, 吴展元, 等. 小儿大前庭水管综合征的人工耳蜗植入[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2004, 12(5): 298-300.

[41] 韩德民, 赵啸天, 李永新, 等. 人工耳蜗在前庭水管扩大患者中的应用[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2003, 38(2): 108-10.

[42] 胡宝华, 张道行. 大前庭水管人工耳蜗植入术6例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2003, 9(6): 379-84.

[43] 王 轶, 曹克利, 郑振宇, 等. 前庭水管扩大综合征患者的人工耳蜗植入术[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2003, 38(2): 104-7.

[44] Connor CM, Zwolan TA. Examining multiple sources of influence on the reading comprehension skills of children who use cochlear implants[J]. J Speech Lang Hear Res, 2004, 47(3): 509-26.

[45] Lin FR, Ceh K, Bervinchak D, et al. Development of a communicative performance scale for pediatric cochlear implantation[J]. Ear Hear, 2007, 28(5): 703-12.

[46] Rajput K, Brown T, Bamiou DE. Aetiology of hearing loss and other related factors versus language outcome after cochlear implantation in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2003, 67(5): 497-504.

[47] 马秀芳.内耳畸形HRCT影像学研究及SNHL家系耳聋相关基因的检测[D]. 山东: 山东大学, 2009.

[48] 戴 朴, 韩 冰, 袁永一, 等. 基于基因诊断的耳聋遗传咨询, 指导作用的初步观察[J]. 中华医学杂志, 2007, 21(16): 1088-92.

[49] 韩明昱, 卢彦平, 边旭明, 等. 遗传性耳聋家庭康复与预防模式的探讨[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 8(1): 11-4.

[50] Liu XZ, Xia XJ, Ke XM, et al. The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population[J]. Hum Genet, 2002, 111(4/5): 394-7.

[51] Liu Y, Ke X, Qi Y, et al. Connexin26 gene (GJB2): prevalence of mutations in the Chinese population[J]. J Hum Genet, 2002, 47(12): 688-90.